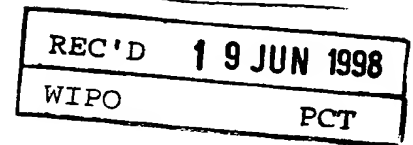


30.04.98

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1997年 5月 2日

出 願 番 号

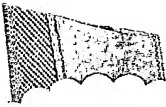
Application Number:

平成 9年特許願第114695号

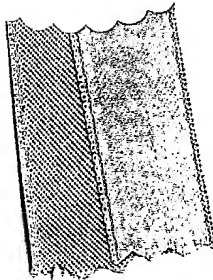
出 願 人

Applicant(s):

帝人株式会社



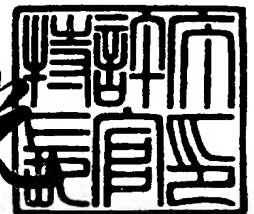
PRIORITY DOCUMENT



1998年 6月 5日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

荒井 寿光



出証番号 出証特平10-3042561

【書類名】 特許願

【整理番号】 P30785

【特記事項】 特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特
許出願

【提出日】 平成 9年 5月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C401/00

【発明の名称】 ビタミンD3誘導体およびその製造法

【請求項の数】 4

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091番地の1 帝
 京大学薬学部内

 【氏名】 高山 浩明

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091番地の1 帝
 京大学薬学部内

 【氏名】 紺野 勝弘

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091番地の1 帝
 京大学薬学部内

 【氏名】 牧 昌次郎

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091番地の1 帝
 京大学薬学部内

 【氏名】 藤島 利江

【特許出願人】

 【識別番号】 000003001

 【氏名又は名称】 帝人株式会社

 【代表者】 板垣 宏

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 8年特許願第235144号

【出願日】 平成 8年 9月 5日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 8年特許願第314693号

【出願日】 平成 8年11月26日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 発明の新規性の喪失の例外の規定の適用を受けるための
証明書 1

【援用の表示】 変更を要しないため省略する。

【包括委任状番号】 9701951

【ブルーフの要否】 要

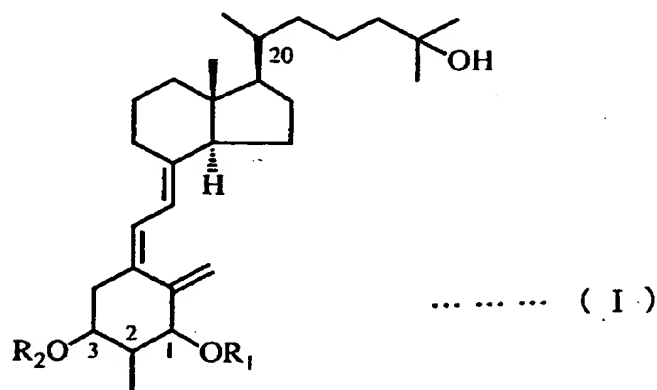
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ビタミンD₃誘導体およびその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】

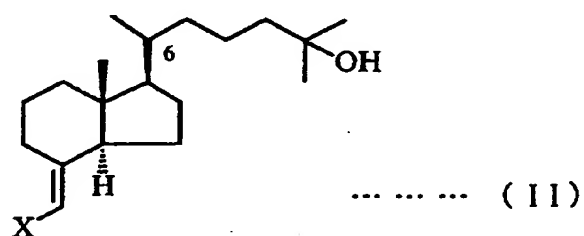


[式中、R₁およびR₂はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ(C₁~C₇アルキル)シリル基を表す。ここで、1位、2位、および3位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、α配位またはβ配位である。また、20位の不斉炭素についての立体配置は、上記1位、2位、3位についての立体配置とは独立に、R配置またはS配置である。ただし、1位がα配位であり、2位がβ配位であり、3位がβ配位であり、20位がR配置である立体異性体は除く。]

で表される1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体。

【請求項2】 一般式 (II)

【化2】



[式中、Xは臭素原子または沃素原子を表す。ここで、6位の不斉炭素についての立体配置はR配置またはS配置である。]

で表されるエキソメチレン化合物と、一般式 (III)

【化3】

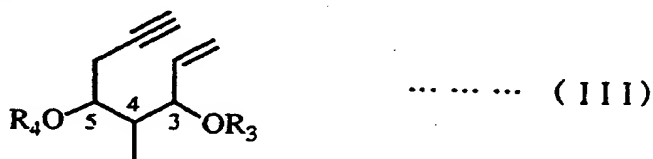


[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ（ $C_1 \sim C_7$ 炭化水素）シリル基を表す。]

で表されるエン-イン化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応させ、必要に応じてトリ（ $C_1 \sim C_7$ 炭化水素）シリル基を脱保護することを特徴とする、請求項1に記載のビタミンD₃誘導体の製造法。

【請求項3】 一般式 (III)

【化4】

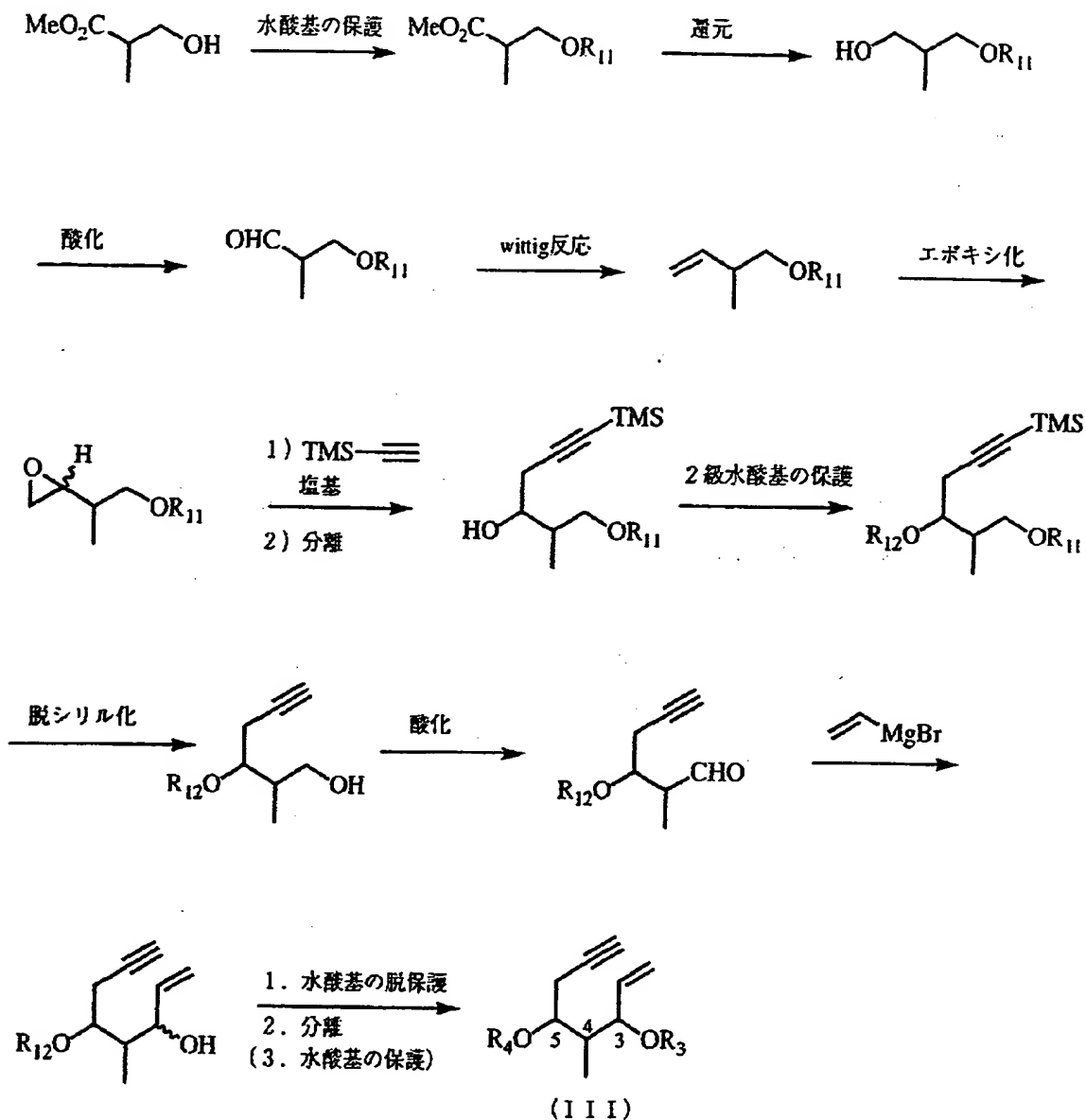


[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ（ $C_1 \sim C_7$ 炭化水素）シリル基を表す。ここで、3位、4位、および5位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、R配置またはS配置である。]

で表されるエン-イン化合物。

【請求項4】 下記反応式

【化5】



〔式中、 R_{11} はトリ ($\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキル) シリル基もしくは ($\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキル) ジ ($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール) シリル基を表し、 R_{12} は結合する酸素原子と共にアセタールを形成する保護基を表し、TMSはトリメチルシリル基を表す。〕

に示す経路によって上記式 (III) で表されるエン-イン化合物を光学的に純粋に製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2位にメチル基を有する新規なビタミンD₃誘導体およびその製造法に関する。さらに詳細には、骨粗鬆症の治療薬として有用な1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体およびその製造法、ならびにその鍵中間体、さらにはその鍵中間体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

活性型ビタミンD₃が生体内のカルシウムやリン酸塩などの代謝を制御する物質として、極めて重要な働きをすることは、今までに特許公報や一般の科学文献を通じて広く認知されている。また、種々のビタミンD誘導体が、骨粗鬆症やケル病をはじめとするビタミンD代謝異常症に対する治療薬として用いられていることも周知の事実である。

【0003】

さらに、カルシウム調節作用やその他ビタミンD₃にみられる種々の生物活性は、ビタミンDレセプターへの結合親和性とビタミンD結合蛋白への結合親和性の差異によってさまざまな作用選択性が発現しているためと解釈する報告もなされている。

【0004】

公知の2位置換ビタミンD₃誘導体としては、1位の水酸基が α 配位であり、2位に β 配位の置換基（無置換もしくは末端が水酸基で置換されたC₁~C₆の直鎖状アルキル基、末端が水酸基で置換されたC₁~C₆の直鎖状アルキルオキシ基、C₁~C₅のアルケニル基、または水酸基）をもつ1、25-ジヒドロキシビタミンD₃誘導体が報告されている（小林ら、日本薬学会第116年会（1996）、講演要旨要旨集3、p88）。

【0005】

また、1位の水酸基が α 配位であり、かつ2位に α 配位の置換基（3-ヒドロキシプロピル基または3-フルオロプロピル基）をもつ1、25-ジヒドロキシ

ビタミンD₃誘導体が知られている (Posner, G. H., J. Org. Chem., 1995, 60, 4617) が、1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体について、その1位、2位および3位の不斉炭素に関する各種立体異性体を得たという報告はない。

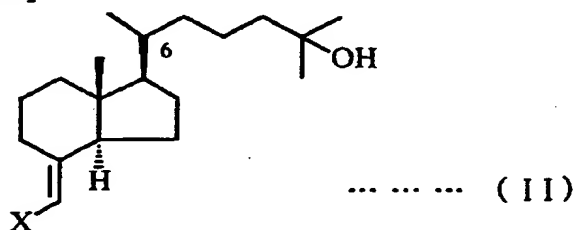
【0006】

これらの2位置換ビタミンD₃誘導体の製造法も上記文献に示されているが、いずれも1位、2位、および3位の不斉炭素についての立体異性体のうち、ある特定の組合せの異性体を製造できるのみであり、随意の組合せの異性体を効率的に製造できる方法は示されていない。

近年、一般式 (II)

【0007】

【化6】



【0008】

[式中、Xは臭素原子または沃素原子を表す。ここで、6位の不斉炭素についての立体配置はR配置またはS配置である。]

で表されるエキソメチレン化合物と、一般式 (III)

【0009】

【化7】



【0010】

[式中、R₃およびR₄はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ (C₁~C₇炭化水素) シリル基を表す。]

において4位が無置換のエンーイン化合物を反応させることにより活性型ビタミンD₃を合成する新規な方法が発表された。(Trost, B.M.; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 9836)。しかし、4位にメチル基のような置換基があるエンーイン化合物を用いた例は知られていない。

【0011】

また、4位無置換のエンーイン化合物は種々の方法で、光学的に純粋な形で合成されている(Trost, B.M.; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 9836、Trost, B.M.; Tetrahedron Lett., 1994, 35, 8119、Moriarty, R.M.; Tetrahedron Lett., 1995, 36, 51、Vandewalle, M.; Tetrahedron Lett., 1995, 36, 9023)。

【0012】

しかし、4位がメチル基で置換されており、3位および5位に保護されていてもよい水酸基をもエンーイン化合物(III)は知られておらず、かつこのような3位、4位、および5位の連続した不斉炭素に由来する立体異性体をそれぞれ光学的に純粋に合成する方法は開示されていない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、生物活性を有する新規な1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体およびその製造法、ならびにそれを製造する際に用いられる鍵中間体、さらにはその製造法を提供することにある。

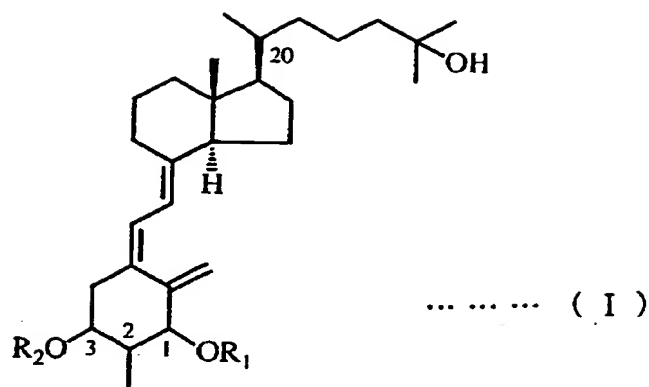
【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的で鋭意研究した結果、以下の発明に到達した。すなわち、本発明は一般式(I)

【0015】

【化8】



【0016】

[式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ ($C_1 \sim C_7$ アルキル) シリル基を表す。ここで、1位、2位、および3位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、 α 配位または β 配位である。また、20位の不斉炭素についての立体配置は、上記1位、2位、3位についての立体配置とは独立に、R配置またはS配置である。ただし、1位が α 配位であり、2位が β 配位であり、3位が β 配位であり、20位がR配置である立体異性体は除く。]

で表される1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D_3 誘導体である。

【0017】

したがって、本発明のビタミン D_3 誘導体には、その1位、2位、3位、および20位についての立体配置が、それぞれ

- (1) α 配位、 α 配位、 α 配位、R配置の組合せ
- (2) α 配位、 α 配位、 β 配位、R配置の組合せ
- (3) α 配位、 β 配位、 α 配位、R配置の組合せ
- (4) β 配位、 α 配位、 α 配位、R配置の組合せ
- (5) β 配位、 α 配位、 β 配位、R配置の組合せ
- (6) β 配位、 β 配位、 α 配位、R配置の組合せ
- (7) β 配位、 β 配位、 β 配位、R配置の組合せ
- (8) α 配位、 α 配位、 α 配位、S配置の組合せ
- (9) α 配位、 α 配位、 β 配位、S配置の組合せ

- (10) α 配位、 β 配位、 α 配位、S 配置の組合せ
- (11) α 配位、 β 配位、 β 配位、S 配置の組合せ
- (12) β 配位、 α 配位、 α 配位、S 配置の組合せ
- (13) β 配位、 α 配位、 β 配位、S 配置の組合せ
- (14) β 配位、 β 配位、 α 配位、S 配置の組合せ
- (15) β 配位、 β 配位、 β 配位、S 配置の組合せ

である15種類のものがいずれも含まれる。さらに、これら15種類の立体異性体のうちのいずれかのもの複数を任意の割合で含有する混合物も本発明の範囲に含まれる。

【0018】

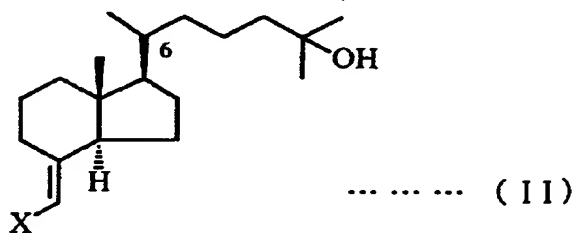
なお、ビタミンD類についての立体配置の表記法は慣例によった。すなわち、1位、2位、3位に用いられる「 α 配位」とは紙面の上方からの結合を意味し、「 β 配位」とは紙面の下方からの結合を意味する。

【0019】

また、本発明は、上記式(I)で表されるビタミンD₃誘導体の製造法を包含する。すなわち、一般式(II)

【0020】

【化9】



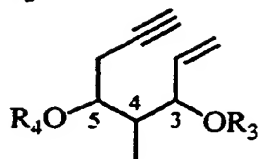
【0021】

[式中、Xは臭素原子または沃素原子を表す。ここで、6位の不斉炭素についての立体配置はR配置またはS配置である。]

で表されるエキソメチレン化合物と、一般式(III)

【0022】

【化10】



... (III)

【0023】

[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ ($C_1 \sim C_7$ 炭化水素) シリル基を表す。]

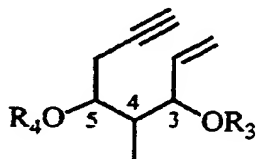
で表されるエンーイン化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応させ、必要に応じてトリ ($C_1 \sim C_7$ 炭化水素) シリル基を脱保護することによって、上記式 (I) で表される 1, 25-ジヒドロキシ-2メチルビタミン D_3 誘導体を製造する方法である。

【0024】

このほか、本発明には一般式 (III)

【0025】

【化11】



... (III)

【0026】

[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ ($C_1 \sim C_7$ 炭化水素) シリル基を表す。ここで、3位、4位および5位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、R配置またはS配置である。]

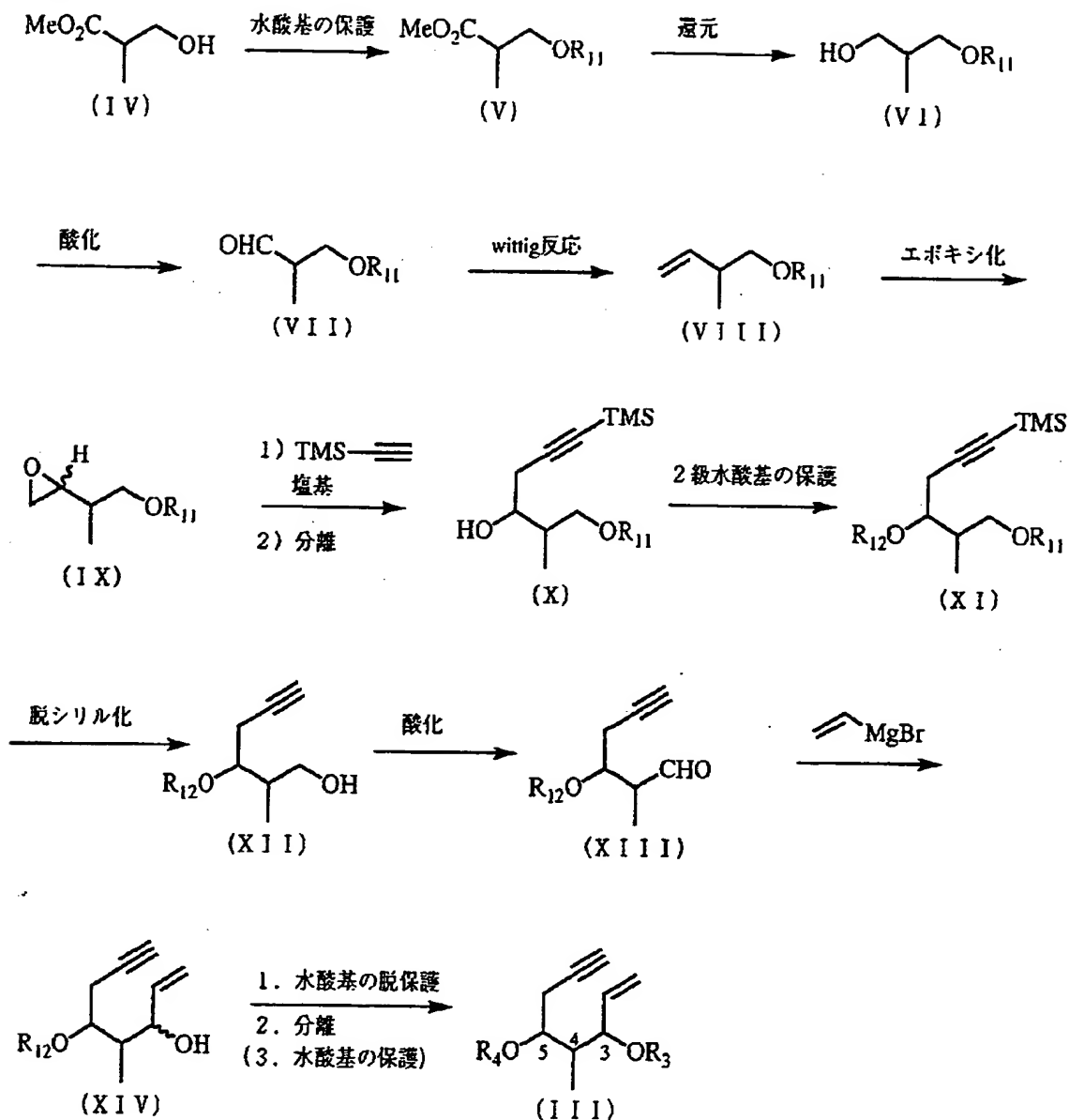
で表されるエンーイン化合物も含まれる。さらに、これら8種類の立体異性体のうちのいずれかのもの複数を任意の割合で含有する混合物も本発明の範囲に含まれる。

【0027】

さらに、本発明は、下記反応式 (スキーム1)

【0028】

【化12】



スキーム1

【0029】

[式中、 R_{11} はトリ ($C_1 \sim C_7$ アルキル) シリル基または ($C_1 \sim C_7$ アルキル) ジ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) シリル基を表し、 R_{12} は結合する酸素原子と共にアセ

タールを形成する保護基を表し、TMSはトリメチルシリル基を表す。]
 に示す経路によって上記式(III)で表されるエンーイン化合物を光学的に純粋
 に製造する方法である。

【0030】

【発明の実施の形態】

本発明において、トリ($C_1 \sim C_7$ アルキル)シリル基とは、それぞれ独立な三つの直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim C_7$ のアルキル基によって置換されたシリル基をいい、なかでもトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、または*t*-ブチルジフェニルシリル基が好ましい。また、($C_1 \sim C_7$ アルキル)ジ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)シリル基とは、ひとつの直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim C_7$ アルキル基とふたつの $C_6 \sim C_{10}$ アリール基によって置換されたシリル基を表し、なかでも*t*-ブチルジフェニルシリル基が好ましい。

【0031】

一般式(I)で表される1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D_3 誘導体の好適な具体例としては、

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミン D_3 …
 …(1)

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミン D_3 …
 …(2)

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミン D_3 …
 …(3)

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミン D_3 …
 …(4)

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミン D_3 …
 …(5)

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミン D_3 …
 …(6)

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミン D_3 …
 …(7)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (8)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (9)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (10)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (11)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (12)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (13)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル…… (14)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (15)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (16)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (17)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (18)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (19)

(20R) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (20)

(20R) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス(ト-ブチルジメチルシリル)エーテル…… (21)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃…

... (68)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃...

... (69)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃...

... (70)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃...

... (71)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃...

... (72)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃...

... (73)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃...

... (74)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃...

... (75)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (76)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (77)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (78)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (79)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (80)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (81)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-

1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル..... (82)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス (トリメチルシリル) エーテル…… (83)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (84)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (85)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (86)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (87)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (88)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (89)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (90)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-
1、3-ビス (t-ブチルジメチルシリル) エーテル…… (91)

等が挙げられる。

【0032】

また、上記式 (I) で表されるビタミンD₃誘導体の製造法において、出発原料である上記式 (III) で表されるエン-イン化合物は、その3位、4位、および5位の不斉炭素に由来するすべての立体異性体、もしくはそれらの任意の割合の混合物であってもよいが、反応中それらの立体配置は保存され、対応する立体配置を有する1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体が生成される。

【0033】

本製造法に用いるパラジウム触媒とは、0価または2価の有機パラジウム化合物および三置換リン化合物を組み合わせたものである。そのような有機パラジウ

ム化合物としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルム、酢酸パラジウム等が挙げられる。また、三置換リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。両者を組み合わせたパラジウム触媒としては、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムおよびトリフェニルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルムおよびトリフェニルホスフィンが好ましく、その混合比は1 : 1 ~ 1 : 10が好ましい。

【0034】

ここで、上記式（II）で表されるエキソメチレン化合物と、上記式（III）で表されるエン-イン化合物とのモル比は1 : 5 ~ 5 : 1の範囲で行うことが望ましい。また、パラジウム触媒はエキソメチレン化合物に対して0.1 ~ 100モル%、好ましくは1 ~ 20モル%の範囲で使用される。

【0035】

また、上記式（II）で表されるエキソメチレン化合物と、上記式（III）で表されるエン-イン化合物との反応において、反応溶媒はヘキサン、ヘプタン、トルエン等の非極性系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンやN、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性系溶媒、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。このなかでも、ヘプタン、トルエンが望ましい。さらに、これらの溶媒を反応に使用する際、あらかじめ蒸留や窒素置換などの処理を行うことが望ましい。反応は室温から上記溶媒の沸点までの範囲で行う。

【0036】

さらに、反応系中に生成するハロゲン化水素等の酸を捕捉するために、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えて反応させることが好ましい。加える塩基の量としては、上記式（II）あるいは上記式（III）で表される反応物のうち、過剰に用いられる方に対して1当量以上使用することが好ましい。

【0037】

上記反応によって得られる一般式 (I) のビタミンD₃誘導体は、さらに必要に応じて脱保護反応に付す。かかる脱保護反応としては、公知の方法 (例えば、Calvey, M. J.; Tetrahedron, 20, 4609, 1987、Ho, P. T.; Tetrahedron letters, 1623, 1978) に準じて行うことができる。その場合の脱保護剤としては、例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、リチウムテトラフルオロボレート、ピリジウム-P-トロエンシルホネートあるいはカンファースルホン酸等を挙げることができる。

【0038】

なお、一般式 (II) で表されるエキソメチレン化合物のうち、6位のメチル基の立体配置がR配置のものは、公知の方法によって合成される (山田ら、J. Org. Chem., 1995, 60, 1828)。また、6位のメチル基の立体配置がS配置のものは、公知の方法に準じて合成される (B. Fernandezら、J. Org. Chem., 1992, 57, 3173、M. J. Calverleyら、Chem. Lett., 1993, 3, 1845、A. Kutnerら、J. Org. Chem., 1988, 53, 3450)。

【0039】

一方、上記式 (III) で表されるエン-イン化合物の好適な具体例としては、
 (3R, 4R, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (22)
 (3S, 4R, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (23)
 (3R, 4R, 5S) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (24)
 (3S, 4R, 5S) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (25)
 (3R, 4S, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (26)
 (3S, 4S, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン…… (27)

(3 R, 4 S, 5 S) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (28)

(3 S, 4 S, 5 S) - 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (29)

(3 R, 4 R, 5 R) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (30)

(3 S, 4 R, 5 R) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (31)

(3 R, 4 R, 5 S) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (32)

(3 S, 4 R, 5 S) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (33)

(3 R, 4 S, 5 R) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (34)

(3 S, 4 S, 5 R) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (35)

(3 R, 4 S, 5 S) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (36)

(3 S, 4 S, 5 S) - 3, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (37)

(3 R, 4 R, 5 R) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (38)

(3 S, 4 R, 5 R) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (39)

(3 R, 4 R, 5 S) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (40)

(3 S, 4 R, 5 S) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン..... (41)

(3 R, 4 S, 5 R) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4

ーメチルー1ーオクテンー7ーイン…… (42)

(3S、4S、5R)ー3、5ービス(ーブチルジメチルシリルオキシ)ー4
ーメチルー1ーオクテンー7ーイン…… (43)

(3R、4S、5S)ー3、5ービス(ーブチルジメチルシリルオキシ)ー4
ーメチルー1ーオクテンー7ーイン…… (44)

(3S、4S、5S)ー3、5ービス(ーブチルジメチルシリルオキシ)ー4
ーメチルー1ーオクテンー7ーイン…… (45)

等が挙げられる。

【0040】

さらに、本発明は上記式(III)で表されるエンーイン化合物を光学的に純粋に製造する方法である。上記スキーム1において、 R_{11} はトリ($C_1\sim C_7$ アルキル)シリル基もしくは($C_1\sim C_7$ アルキル)ジ($C_6\sim C_{10}$ アリール)シリル基を表すが、好適な例としてはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ーブチルジメチルシリル基、ーブチルジフェニルシリル基が挙げられる。また、 R_{12} は結合する酸素原子と共にアセタールを形成する保護基を表すが、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基が好適である。

【0041】

本製造方法は以下のようにして実施できる。すなわち、市販の光学活性エステル化合物(IV)の水酸基を、塩基存在下にシリル保護して化合物(V)を得る。ここでシリル化剤としては、トリエチルシリルクロリド、ーブチルジメチルシリルクロリド、ーブチルジフェニルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフラート、ーブチルジメチルシリルトリフラート等が好ましく用いられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、2、6ールチジン、イミダゾール等通常の塩基が用いられる。

【0042】

次いで化合物(V)をヒドリド還元剤で還元しアルコール(VI)を得る。ヒドリド還元剤としては、水素化リチウムアルミニウムや水素化ジイソブチルアルミニウム等が好ましい。さらに生成した水酸基をジメチルスルホキシド／オキザリルクロリドやTPAP(テトラプロピルアンモニウムペンタルテナート)／Nー

メチルモルホリン-N-オキシド等で酸化してアルデヒド (VII) とし、続いて通常のWittig反応に付してメチレン化体 (VIII) を得る。

【0043】

次いで二重結合を過酸化水素やメタクロロ過安息香酸等の過酸化試薬を用いてエポキシド化合物 (IX) とした後、スキームに示すアセチレン誘導体とアルキルリチウム等の塩基存在下に反応させ、化合物 (X) を得る。化合物 (X) は水酸基の立体異性に基づく2種のジアステレオマーの混合物 (1:1) として生成するが、これらはカラムクロマトグラフィ等の通常の分離操作で容易に分離・精製できる。また、分離したジアステレオマーの水酸基の立体配置は、それぞれ (R) - と (S) - のMTPAエステルとし、¹H NMRを測定することで決定することができる (楠見ら、有機合成化学協会誌、1996、51、462)。

【0044】

さらに、分離された化合物 (X) をそれぞれ以下の反応に付すことによって、目的とする一般式 (III) で表されるエン-イン化合物を光学的に純粋に製造することができる。すなわち、化合物 (X) の水酸基をアセタールで保護し、化合物 (XI) を得る。アセタール化剤としては、メトキシメチルクロリド、メトキシエトキシメチルクロリド、ジヒドロピラン等が用いられる。次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド等のフルオリド試薬により脱シリル化し化合物 (XII) とした後、生成した1級水酸基をジメチルスルホキシド/オキザリルクロリドやTPAP (テトラプロピルアンモニウムペンタルテナート)/N-メチルモルホリン-N-オキシド等で酸化して、アルデヒド (XIII) とする。さらに、このアルデヒド基に対してビニルグリニャール試薬を反応させ、化合物 (XIV) を得る。最後に、5位水酸基のアセタール保護基を酸性条件下で除去することで、目的とするエン-イン化合物 (III) を得ることができる。

【0045】

この化合物 (III) は3位の水酸基の立体異性に基づく2種のジアステレオマーの混合物 (1:1) として生成するが、これらはカラムクロマトグラフィ等の通常の分離操作で容易に分離・精製できる。また、分離したジアステレオマーの水酸基の立体配置は、それぞれを3、5位水酸基によるアセトニドに変換し、¹³

CNMRを測定することで決定することができる (Rychnovsky, S. D.; J. Org. Chem., 1993, 58, 3511)。さらに、必要に応じて3、5位水酸基のシリル保護体に導くことができる。

【0046】

ここで用いるシリル化剤としては、トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフラート、*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート等が好ましく用いられ、また塩基としてはトリエチルアミン、2、6-ルチジン、イミダゾール等通常の塩基が用いられる。上記反応式の各反応工程における溶媒、反応温度等の反応条件は、それぞれの反応に通常用いられる条件が適用される。

【0047】

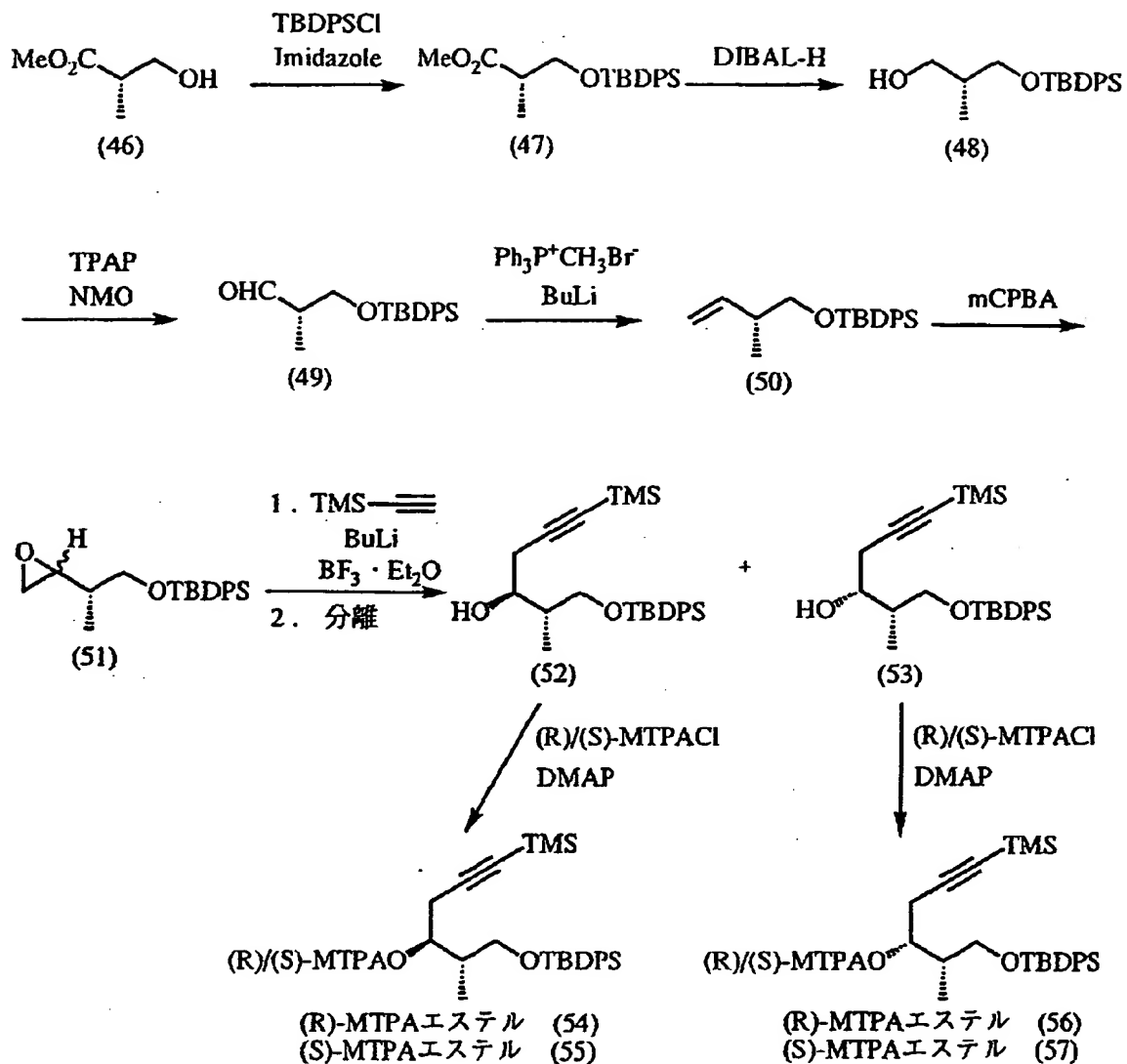
この製造方法においては、目的とするエン-イン化合物 (III) の4位メチル基の立体配置は出発原料に用いた光学活性エステル化合物 (IV) に由来しており、本合成ルートにおいては全反応を通してこの立体配置が保持される。すなわち、本発明は出発原料に光学活性エステル化合物 (IV) を用い、その立体配置を維持する反応を一貫して採用することにより、ビタミンD₃類合成の重要中間体 (I II) を光学的に純粋に製造する方法を提供する。

【0048】

本法による光学的に純粋なエン-イン化合物製造の1例として、(3R、4R、5R)-3、5-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテン-7-イン (38) および (3S、4R、5R)-3、5-ビス(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテン-7-イン (39) の合成法を下記スキーム2およびスキーム3に示す。

【0049】

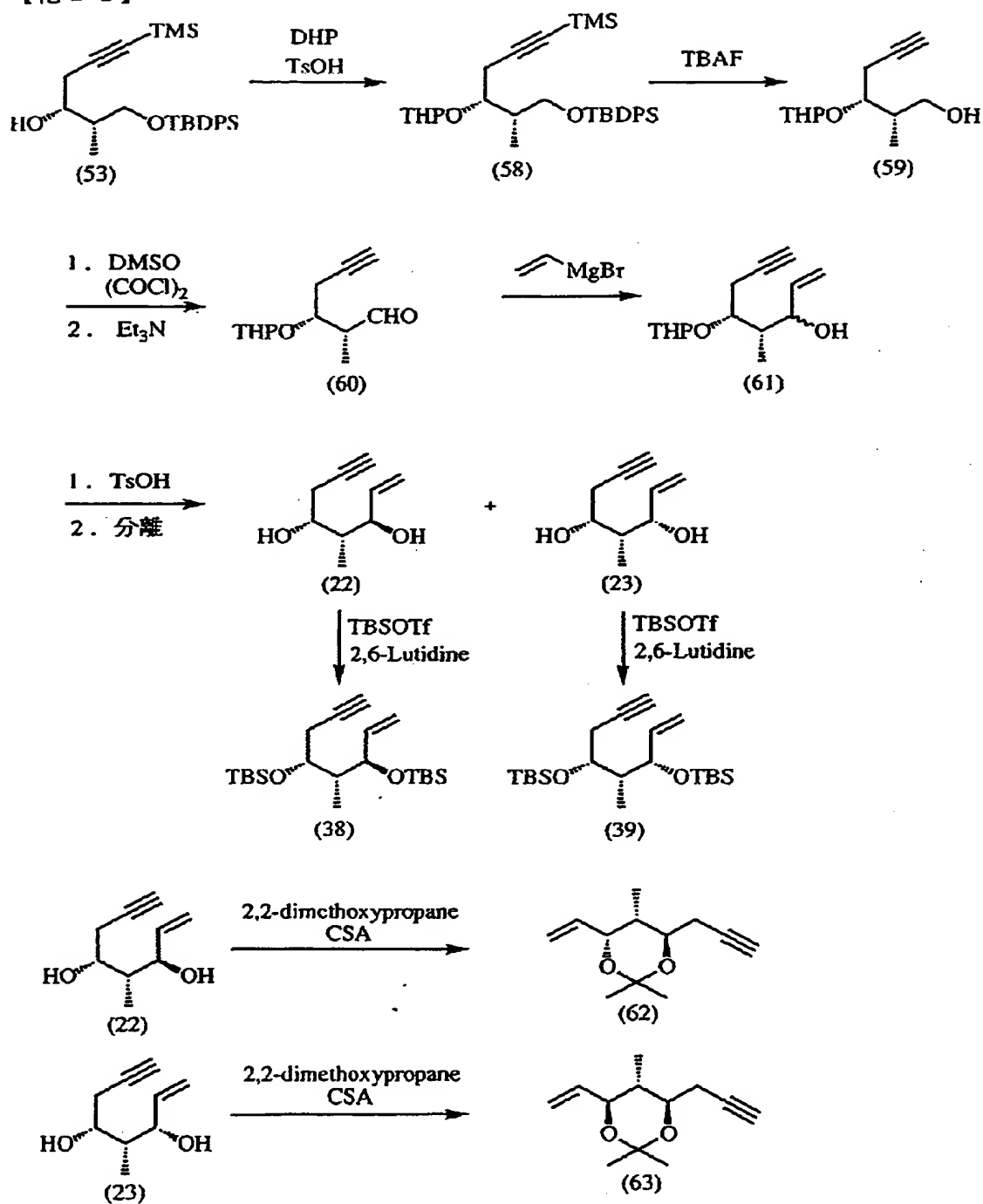
【化13】



スキーム2

[0050]

【化14】



スキーム 3

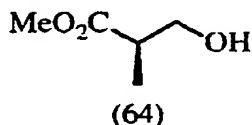
【0051】

【上記スキーム中、TBDPSClはt-ブチルジフェニルシリルクロリド、DIBAL-Hは水素化ジイソブチルアルミニウム、TPAPはテトラプロピルアンモニウムペントルテナート、NMOはN-メチルモルホリン-N-オキシド、mCPBAはメタクロロ過安息香酸、MTPAClは α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド、DMAPは4-ジメチルアミノピリジン、DHPはジヒドロピラン、TsOHはトシル酸、TBAFはテトラブチルアンモニウムフルオリド、TBSTfはt-ブチルジメチルシリルトリフレートを表し、TBDPSはt-ブチルジフェニルシリル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基、THPはテトラヒドロピラニル基を表す。】

この例のほか、例えば(4R、5S)シリーズは上記スキーム2で得られる化合物(52)を用いた同様な製造法により、(4S)シリーズは出発原料に下記光学活性エステル化合物(64)を用いた同様な製造法により合成することができる。

【0052】

【化15】



【0053】

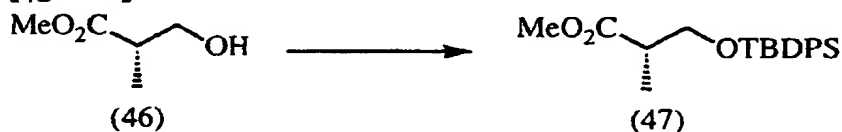
【実施例】

【実施例1】

メチルー(S)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチルプロピオナート(47)の合成

【0054】

【化16】



【0055】

アルゴン雰囲気下、メチル- (S) -3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオナート (46) (1.9 ml, 2.0 g, 16.9 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、イミダゾール (2.3 g, 32.5 mmol)、TBDPS Cl (4.3 ml, 16.9 mmol) を加え、5 分間攪拌した。H₂O を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (60 g, 2% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状の (47) (6.5 g, quant) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ :

1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.72 (1H, d quin, J=5.8, 7.0 Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 3.83 (1H, dd, J=9.8, 6.4 Hz), 7.35-7.44 (6H, m), 7.64-7.68 (4H, m)

MS m/z 325 (M⁺-Me-Me), 299 (M⁺-tBu)

【0056】

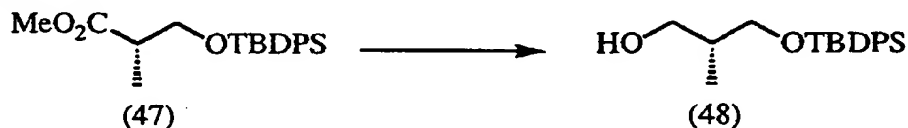
[実施例 2]

(R) -3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -2-メチルプロパノール

(48) の合成

【0057】

【化 17】



【0058】

アルゴン雰囲気下、メチル- (S) -3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -2-メチルプロピオナート (47) (1.0 g, 2.7 mmol) を乾燥トルエン 50 ml に溶解し、0℃で 1MDIBAL-H/ヘキサン (5.7 ml

, 5.7 mmol) を加えて15分間攪拌し、室温に戻して45分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて過剰のDIBAL-Hを分解し、0.5N HClで反応液を抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(30g, 4-10% AcOEt-ヘキサン)で精製し、無色油状の(48) (968 mg, quant) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.83 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.06 (9H, s), 1.99 (1H, ddddq, $J=4.6, 5.2, 6.2, 7.0\text{ Hz}$), 2.58 (1H, bs), 3.60 (1H, dd, $J=7.6, 10.1\text{ Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=4.6, 10.1\text{ Hz}$), 7.37-7.46 (6H, m), 7.67-7.69 (4H, m)

MS m/z 328 (M^+), 271 ($M^+ - t\text{Bu}$)

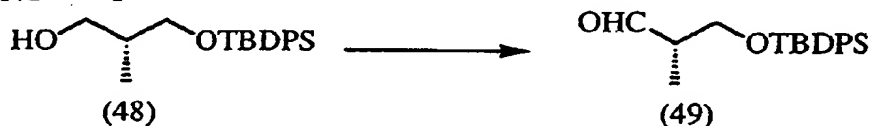
【0059】

【実施例3】

(S)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチルプロパノール (49) の合成

【0060】

【化18】



【0061】

アルゴン雰囲気下 (R)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチルプロパノール (48) (725 mg, 2.2 mmol) を乾燥ジクロロメタン40 ml に溶解し、0℃でMS-4A (30 mg)、NMO (862 mg, 11.1 mmol)、TPAP (cat) を加えて15分間攪拌し、室温に戻して一晩攪拌した。つぎに H_2O を加え、酢酸エチルで抽出した。これを酢酸エチ

ル層飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（21 g, 4% AcOEt-ヘキサン）で精製し、無色油状の（49）（700 mg, 97%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ :

1.04 (9H, s), 1.10 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.56 (1H, d d d d q, $J=1.3, 4.8, 6.1, 7.0\text{ Hz}$), 3.87 (2H, d d d, $J=4.8, 6.1, 10.0\text{ Hz}$), 7.36-7.46 (6H, m), 7.63-7.67 (4H, m), 9.77 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)

MS m/z 325 (M^+-H), 269 (M^+-tBu)

【0062】

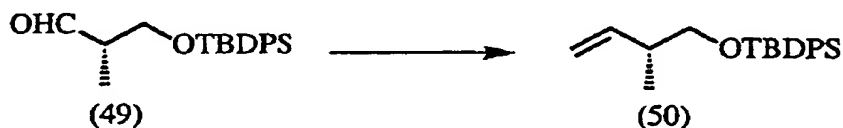
【実施例4】

(S)-4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチル-1-ブテン

(50) の合成

【0063】

【化19】



【0064】

アルゴン雰囲気下、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ (2.2 g, 7.4 mmol) を THF 15 ml に懸濁し、0℃でブチルリチウム (5.2 ml, 9.3 mmol) を加え、20分間攪拌した。これを (S)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチルプロパナール (49) (1.2 g, 3.7 mmol) の THF 溶液 15 ml に 0℃で加え、15分間攪拌し、室温に戻して45分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（12 g, 2% AcOEt-ヘキサン）で精製し、無色油状の（50）（1.1 g, 92%）を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

1.03 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 2.39 (1H, ddq, $J=6.0, 6.7, 7.0\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=6.7, 9.7\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=6.1, 9.7\text{Hz}$), 5.01 (3H, m), 7.35-7.44 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m), 9.77 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

MS m/z 267 ($M^+ - t\text{Bu}$)

【0065】

【実施例5】

(3S)-4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチル-1-ブテンオキシド (51) の合成

【0066】

【化20】



【0067】

アルゴン雰囲気下 (50) (1.0g, 3.1mmol) を乾燥ジクロロメタン25mlに溶解し、0℃でmCPBA (1.4g, 7.4mmol) を加え、15分間攪拌した。これを室温に戻してさらに一晩攪拌した。 H_2O を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (30g, 2% Et_2O -ヘキサン) で精製し、無色油状の (51) (1.1g, quant) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.99 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05 (5H, s), 1.07 (4H, s), 1.58 (1H, dtq, $J=5.0, 6.7, 7.0\text{Hz}$), 2.57 (4/9H, m), 2.60 (8/9H, dd, $J=2.7, 5.0\text{Hz}$), 2.73 (4/9H, dd, $J=4.3, 5.0\text{Hz}$), 2.76 (5/9H, dd, $J=4.3, 5.0\text{Hz}$), 2.85 (5/9H, d

dd, $J=2.7, 4.3, 7.0\text{ Hz}$), 2.97 ($4/9\text{ H}$, ddd, $J=2.7, 4.3, 7.0\text{ Hz}$), 3.49 (1 H , dd, $J=6.7, 9.7\text{ Hz}$), 3.62 (1 H , dd, $J=7.0, 9.7\text{ Hz}$), 3.70 (1 H , dd, $J=5.0, 9.7\text{ Hz}$), 4.02 (3 H , m), 7.39 (6 H , m), 7.67 (4 H , m)

MS m/z 283 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$)

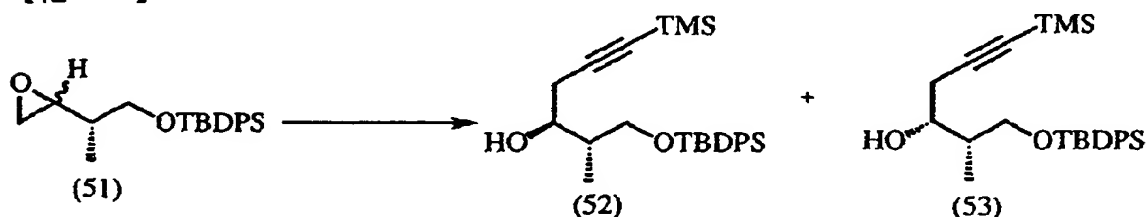
【0068】

【実施例6】

(2S, 3S) - 1 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2-メチル-6-トリメチルシリル-5-ヘキシン-3-オール (52) および (2S, 3R) - 1 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2-メチル-6-トリメチルシリル-5-ヘキシン-3-オール (53) の合成

【0069】

【化21】



【0070】

アルゴン雰囲気下、エチニルトリメチルシラン (780 ml , 5.0 mmol) を THF 40 ml に溶解し、 0°C でブチリチウム (4.5 ml , 5.0 mmol) を加え、20分間攪拌した。これを -78°C に冷却し、化合物 (51) (1.7 g , 5.0 mmol) の THF 溶液 40 ml に加え、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.5 ml , 5.0 mmol) を加えて15分間攪拌し、室温に戻してからさらに2時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (51 g , $2\% \text{ Et}_2\text{O}$ -ヘキサン) で精製し、(52) (1.2 g , 52%)、(53) (1.1 g , 49%) をいずれも無色油状物として得た。

(52)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.14 (9H, s), 1.00 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.06 (9H, s), 1.92-1.99 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=7.0, 10.1\text{ Hz}$), 2.50 (1H, dd, $J=6.7, 10.1\text{ Hz}$), 2.84 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=6.4, 10.2\text{ Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=4.2, 10.2\text{ Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=4.3, 10.4\text{ Hz}$), 7.37-7.46 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m)

MS m/z 381 (M^+-tBu), 269 ($\text{M}^+-\text{Me}-2\text{Ph}$), 239 ($\text{M}^+-2\text{Ph}-3\text{Me}$)

(53)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.15 (9H, s), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.07 (9H, s), 1.93-1.99 (1H, m), 2.46 (1H, dd, $J=6.4, 10.6\text{ Hz}$), 2.54 (1H, dd, $J=6.4, 10.6\text{ Hz}$), 2.84 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=6.4, 10.4\text{ Hz}$), 3.74-3.76 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=4.3, 10.4\text{ Hz}$), 7.37-7.46 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m)

MS m/z 423 (M^+-Me), 365 (M^+-TMS), 308 ($\text{M}^+-\text{TMS}-\text{tBu}$)

[0071]

[実施例7]

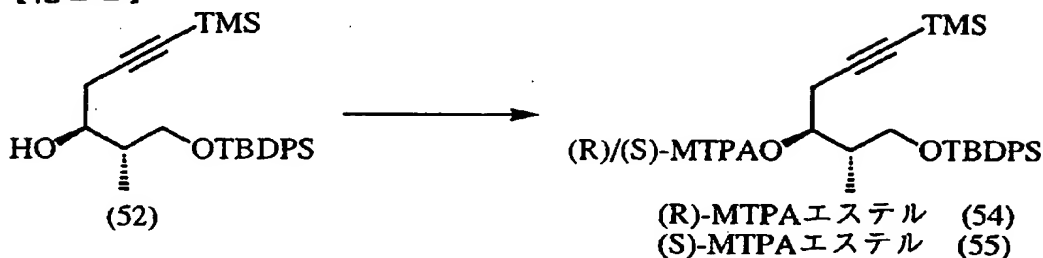
MTPAエステルの合成 (アルコール (X) の絶対構造の決定)

アルゴン雰囲気下、上記アルコールをそれぞれ乾燥ジクロロメタンに溶解し、DMAP (2当量)、(R)-もしくは(S)-MTPACl (2当量)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をそのままTLC (10% AcOEt-ヘキサン)で精製し、MTPAエステルを得た。

化合物(52)から化合物(54)、(55)の合成

【0072】

【化22】



【0073】

(54) (R)

収率：30% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.12 (9H, s), 0.80 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.06 (9H, s), 2.17 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 2.68 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.41 (2H, dd, $J=3.0, 10.3\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 5.46 (1H, dd, $J=6.1, 10.3\text{Hz}$), 7.28-7.46 (9H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.61-7.65 (4H, m)

(55) (S)

収率：25% (無色オイル)

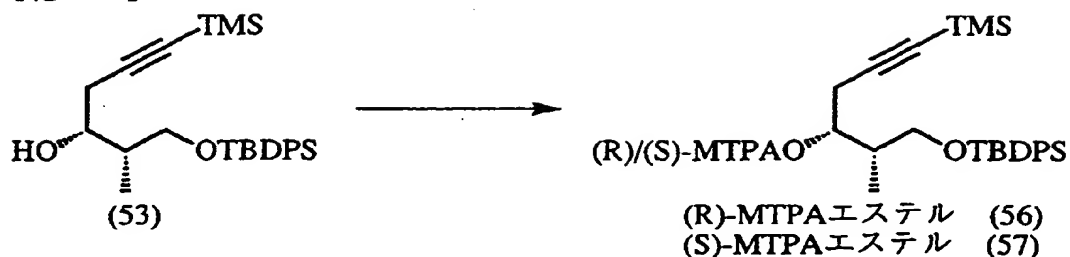
^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.12 (9H, s), 0.86 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.07 (9H, s), 2.28 (1H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 2.57 (1H, dd, $J=5.8, 10.6\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=6.1, 10.6\text{Hz}$), 3.46 (3H, s), 3.48 (2H, m), 5.49 (1H, dd, $J=5.8, 9.8\text{Hz}$), 7.28-7.46 (9H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.60-7.69 (4H, m)

化合物(53)から化合物(56)、(57)の合成

【0074】

【化23】



【0075】

(56) (R)

収率：13% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.07 (9H, s), 0.95 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 2.26 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J=6.1, 11.6\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=5.2, 11.6\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.56 (1H, dd, $J=5.8, 10.7\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=6.5, 10.7\text{Hz}$), 5.27 (1H, dd, $J=5.8, 11.6\text{Hz}$), 7.28-7.45 (9H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.59-7.65 (4H, m)

(57) (S)

収率：17% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.11 (9H, s), 0.82 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 2.19 (1H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=6.7, 11.0\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=6.7, 11.0\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=5.4, 10.3\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=5.8, 10.3\text{Hz}$), 3.57 (3H, s), 5.32 (1H, dd, $J=6.7, 10.3\text{Hz}$), 7.28-7.45 (9H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.59-7.65 (4H, m)

)

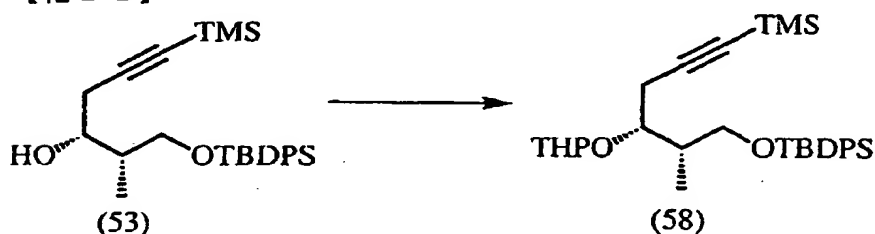
【0076】

[实施例 8]

(4 R, 5 S) - 6 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 5 メチル - 4 -
テトラヒドロピラニルオキシ - 1 - トリメチルシリル - 1 - ヘキシン (5 8) の
 合成

【0077】

【化 2 4】



【0078】

アルコール (53) (1.07 g, 2.50 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に DHP (0.34 ml, 3.75 mmol, 1.05 当量) と TsOH (72 mg, 0.375 mmol, 0.15 当量) を加え、室温に一晩放置した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100 g, 1% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状の (58) (1.26 g, 98%) を得た。

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0. 1 2 7 (9/2 H, s), 0. 1 3 5 (9/2 H, s), 0. 9 5 (3 H, d, J=7. 0 Hz), 1. 0 5 8 (9/2 H, s), 1. 0 6 1 (9/2 H, s), 1. 4 1-1. 6 2 (4 H, m), 1. 6 9-1. 8 1 (2 H, m), 2. 0 9-2. 1 7 (1 H, m), 2. 3 8 (1/2 H, dd, J=7. 3, 17. 1 Hz), 2. 4 6 (1/2 H, dd, J=4. 6, 17. 1 Hz), 2. 5 4 (1/2 H, dd, J=5. 5, 17. 1 Hz), 2. 6 6 (1/2 H, dd, J=5. 8, 17. 1 Hz), 3. 3 8-3. 4 9 (1 H

, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m),
 3.88-3.91 (1/2H, m), 3.92-4.06 (1/2H, m),
 4.66 (1/2H, dd, J=3.1, 3.4 Hz), 4.86 (1/2H, dd, J=2.7, 4.3 Hz), 7.35-7.44 (6H, m),
 7.65-7.70 (4H, m)

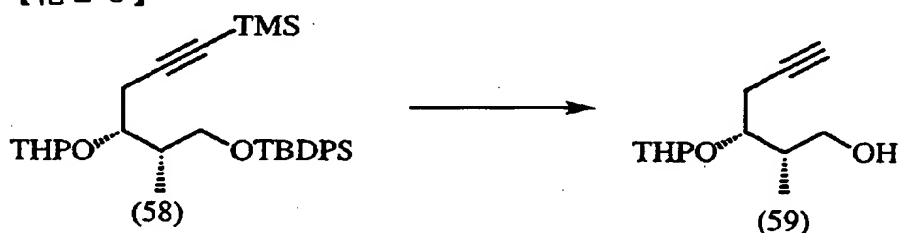
【0079】

【実施例9】

(2S, 3R) - 2-メチル-3-テトラヒドロピラニルオキシ-5-ヘキシン
-1-オール (59) の合成

【0080】

【化25】



【0081】

化合物 (58) (1.13 g, 2.20 mmol) の THF 溶液 (20 ml) に 1M nBu₄NF/THF (8.8 ml, 8.80 mmol, 4 当量) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (35 g, 20% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状の (59) (450 mg, 96%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ:

0.99 (3/2H, d, J=6.7 Hz), 1.01 (3/2H, d, J=7.0 Hz), 1.41-1.89 (6H+1/2H, m), 1.99 (1/2H, t, J=2.7 Hz), 2.00 (1/2H, t, J=2.7 Hz), 2.13-2.19 (1/2H, m), 2.33 (1/2H, bs), 2.38 (1/2H, ddd, J=2.4; 6.1, 17.1 Hz), 2.57 (1/2H, ddd, J=2.4, 4.0, 17.1 Hz), 2.63 (1/

2H, ddd, $J=2.8, 4.0, 17.1$ Hz), 2.72 (1/2H, ddd, $J=2.8, 7.0, 17.1$ Hz), 3.30-3.31 (1/2H, m), 3.41-3.56 (3/2H, m), 3.60-3.81 (2H, m), 3.95-4.01 (3/2H, m), 4.69-4.71 (1H, m)

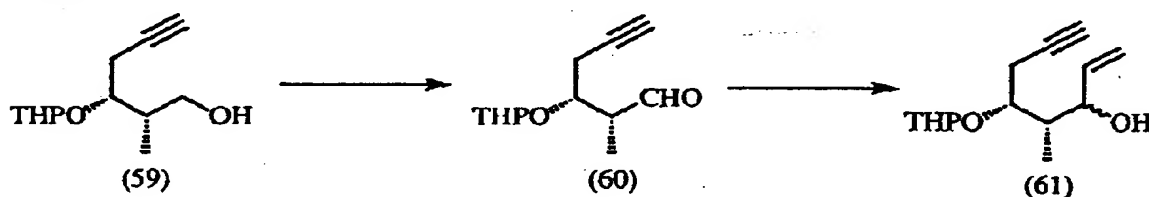
【0082】

【実施例10】

(4R, 5R) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-5-テトラヒドロピラニルオキシ-1-オクテン-7-イン (61) の合成

【0083】

【化26】



【0084】

DMSO (0.92 ml, 12.5 mmol, 6当量) のジクロロメタン溶液 (4 ml) にオキサリルクロリド (0.56 ml, 6.30 mmol, 3当量) を加え、アルゴン雰囲気下、 -78°C で1時間攪拌した。得られた溶液に化合物 (59) (440 mg, 2.08 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を -78°C で加えて30分攪拌後、 Et_3N (3.2 ml, 24 mmol, 12当量) を加え、 $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。粗生成物を少量のシリカゲルを通してろ過し、溶媒を留去して無色油状のアルデヒド (60) を得た。この生成物はさらに精製することなくそのまま次の反応に使った。

アルデヒド (60) (426 mg, 2.02 mmol) のTHF溶液 (10 ml) に 0°C で1M ビニルマグネシウムブロミド/THF (4.0 ml, 4.0 mmol, 2当量) を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸

エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（55 g，20% AcOEt-ヘキサン）で精製し、無色油状のアリルアルコール（61）（329 mg，68%）を得た。

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3/TMS ） δ ：

0.85（3/4 H，d， $J=7.0\text{ Hz}$ ），0.88（3/4 H，d， $J=7.3\text{ Hz}$ ），0.90（3/4 H，d， $J=7.0\text{ Hz}$ ），0.93（3/4 H，d， $J=7.0\text{ Hz}$ ），1.47-1.87（6 H，m），1.98-2.05（1 H，m），2.15-2.19（1 H，m），2.37-2.89（2 H，m），3.37-4.15（4.5 H，m），4.51-4.84（1.5 H，m），5.13-5.35（2 H，m），5.83-5.94（1 H，m）

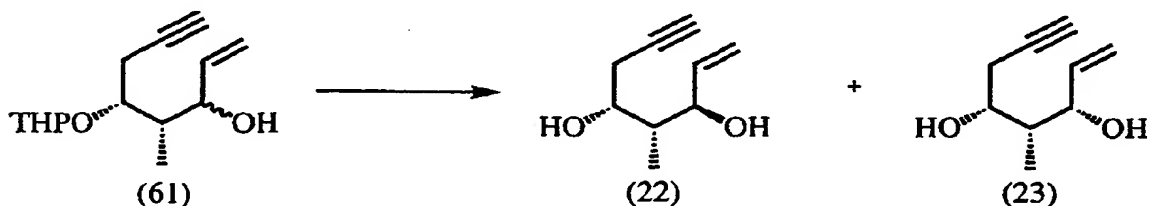
【0085】

【実施例11】

（3R，4R，5R）-3，5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン（22）および（3S，4R，5R）-3，5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン（23）の合成

【0086】

【化27】



【0087】

アリルアルコール（61）（315 mg，1.32 mmol）のメタノール溶液10 mlにTsOH（25 mg，0.13 mmol，0.1当量）を加え、室温に1時間放置した。反応液に飽和重曹水を加え、 Et_2O で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（55 g，10% AcOEt-ヘキ

サン)で精製し、無色油状のエネーイン化合物(22)(79mg, 39%)、
(23)(75mg, 37%)を得た。

(22)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.95 (1H, d quin, $J=2.8, 7.0\text{Hz}$), 2.08 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.43 (1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 17.1\text{Hz}$), 2.54 (1H, ddd, $J=2.8, 4.6, 17.1\text{Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.96 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.79 (1H, tt, $J=4.6, 7.0\text{Hz}$), 4.44 (1H, dt, $J=7.0, 1.5, 5.5\text{Hz}$), 5.23 (1H, dt, $J=10.7, 1.5\text{Hz}$), 5.32 (1H, dt, $J=17.1, 1.5\text{Hz}$), 5.94 (1H, ddd, $J=5.5, 10.7, 17.1\text{Hz}$)

(23)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.83 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.83 (1H, d quin, $J=7.0, 7.9\text{Hz}$), 2.07 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.41 (1H, ddd, $J=2.8, 6.7, 16.8\text{Hz}$), 2.58 (1H, ddd, $J=2.8, 4.0, 16.8\text{Hz}$), 2.88 (1H, bs), 3.41 (1H, bs), 3.74 (1H, m), 4.14 (1H, tt, $J=1.2, 7.3\text{Hz}$), 5.19 (1H, dt, $J=10.4, 1.2\text{Hz}$), 5.27 (1H, dt, $J=17.1, 1.2\text{Hz}$), 5.88 (1H, ddd, $J=7.3, 10.4, 17.1\text{Hz}$)

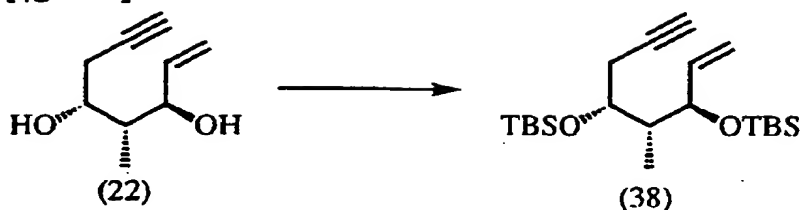
【0088】

[実施例12]

(3R, 4R, 5R) - 3, 5-ジ (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン (38) の合成

【0089】

【化28】



【0090】

化合物(22) (58mg, 0.376mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) に2, 6-ルチジン (0.18ml, 1.5mmol, 4当量)、次いで TBSOTf (0.34ml, 1.5mmol, 4当量) を加え、0℃で1時間 攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食 塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を シリカゲルカラムクロマトグラフィ (10g, 2% AcOEt-ヘキサン) で精 製し、無色油状の(38) (141mg, 98%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.5 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.78 (1H, dq, $J=4.9, 7.0\text{Hz}$), 1.93 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.26 (1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 16.8\text{Hz}$), 2.40 (1H, ddd, $J=2.8, 4.3, 16.8\text{Hz}$), 3.86 (1H, dt, $J=7.0, 4.3\text{Hz}$), 4.11 (1H, ddt, $J=5.8, 7.3, 1.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, dt, $J=10.1, 1.8\text{Hz}$), 5.14 (1H, dt, $J=17.4, 1.8\text{Hz}$), 5.84 (1H, ddd, $J=7.3, 10.1, 17.4\text{Hz}$)

【0091】

【実施例13】

アセトニドの合成 (エン-イン化合物 (III) の絶対配置の決定)

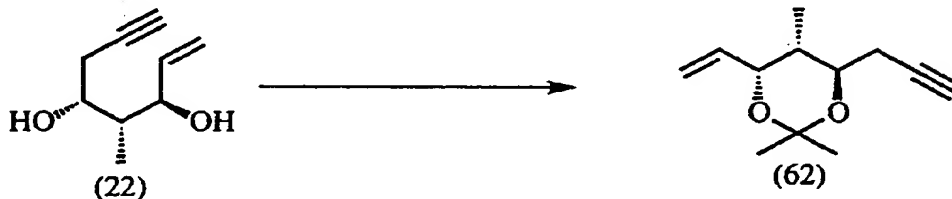
上記エン-イン化合物 (5mg) をそれぞれアセトン0.4mlに溶液し、ジ

メトキシプロパン0.1mlとCSA(1.5mg, 0.2当量)を加えて室温に5時間放置した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(6g, 5%AcOEt-ヘキサン)で精製し、アセトニドを得た。

化合物(22)から化合物(62)の合成

【0092】

【化29】



【0093】

収率: 80% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.39 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.86-1.92 (1H, m), 2.01 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.44 (1H, ddd, $J=2.8, 6.1, 17.4\text{Hz}$), 2.48 (1H, ddd, $J=2.8, 5.5, 17.4\text{Hz}$), 3.49 (1H, dt, $J=7.6, 5.8\text{Hz}$), 4.43 (1H, ddt, $J=6.1, 5.2, 1.5\text{Hz}$), 5.17 (1H, dt, $J=10.7, 1.2\text{Hz}$), 5.26 (1H, dt, $J=17.4, 1.2\text{Hz}$), 5.79 (1H, ddd, $J=6.1, 10.7, 17.4\text{Hz}$)

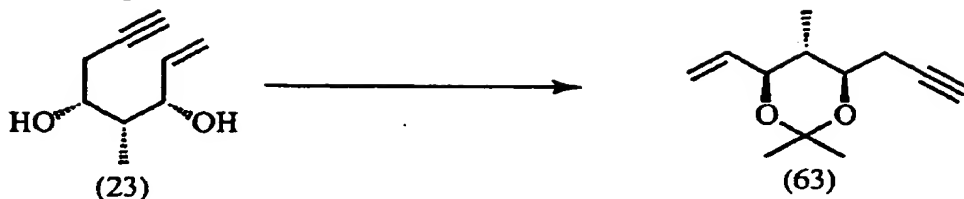
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS) δ :

12.89 (q), 24.10 (q), 25.24 (q), 29.70 (t), 39.76 (d), 69.66 (s), 70.61 (d), 73.02 (d), 80.96 (d), 100.88 (s), 115.77 (t), 135.59 (t)

化合物(23)から化合物(63)の合成

【0094】

【化30】



【0095】

収率：80%（無色オイル）

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.82 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.45 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.51-1.61 (1H, m), 2.01 (1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.42 (1H, ddd, $J=2.7, 5.5, 17.4\text{Hz}$), 2.52 (1H, ddd, $J=2.7, 4.0, 17.4\text{Hz}$), 3.68 (1H, ddd, $J=4.0, 5.8, 10.1\text{Hz}$), 3.91 (1H, ddt, $J=7.3, 10.1, 1.5\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=1.5, 7.3\text{Hz}$), 5.29 (1H, dd, $J=1.5, 17.4\text{Hz}$), 5.76 (1H, ddd, $J=7.3, 10.1, 17.4\text{Hz}$)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS) δ :

12.15 (q), 19.71 (q), 29.70 (t), 30.04 (q), 39.76 (d), 69.66 (s), 70.61 (d), 73.02 (d), 80.96 (d), 100.88 (s), 115.77 (t), 135.59 (t)

適当な原料を用い、同様な製造法を適用することによって、以下のエンーイン化合物を合成した。

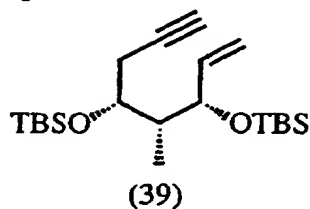
【0096】

【実施例14】

(3S, 4R, 5R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (39)

【0097】

【化31】



【0098】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.02 (3H, s), 0.057 (3H, s), 0.063 (3H, s),
0.11 (3H, s), 0.78 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.86
(9H, s), 0.90 (9H, s), 1.89 (1H, dq, $J=5.5, 7.0\text{Hz}$), 1.93 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.26 (1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 16.8\text{Hz}$), 2.39 (1H, ddd, $J=2.8, 4.0, 16.8\text{Hz}$), 3.97 (1H, ddd, $J=4.0, 5.2, 6.7\text{Hz}$), 4.12 (1H, ddt, $J=6.4, 6.7, 1.2\text{Hz}$), 5.09 (1H, dt, $J=10.4, 1.2\text{Hz}$), 5.16 (1H, dt, $J=17.1, 1.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, ddd, $J=6.1, 10.4, 17.1\text{Hz}$)

MS m/z 382 (M^+), 367 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 325 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$)

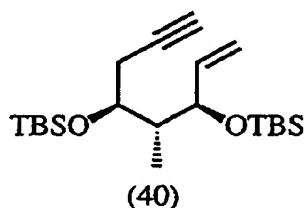
【0099】

【実施例15】

(3R, 4R, 5S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (40)

【0100】

【化32】



【0101】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.049 (3H, s), 0.051 (3H, s),
0.08 (3H, s), 0.89 (18H, s), 0.92 (3H, d, J
=7.0Hz), 1.86 (1H, dq, J =4.0, 6.7Hz),
1.95 (1H, t, J =2.8Hz), 2.38 (2H, dd, J =2.7
, 5.8Hz), 3.88 (1H, ddd, J =4.0, 6.1, 6.4H
z), 4.09 (1H, t, 7.0), 5.10 (1H, dt, J =10.4
, 1.5Hz), 5.14 (1H, dt, J =17.4, 1.5Hz), 5
.81 (1H, ddd, J =7.0, 10.4, 17.4)

MS m/z 382 (M^+), 367 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 325 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$)

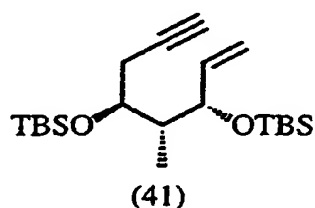
【0102】

【実施例16】

(3S, 4R, 5S) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4
-メチル-1-オクテン-7-イン (41)

【0103】

【化33】



【0104】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0
.08 (3H, s), 0.76 (3H, d, J =7.0Hz), 0.889 (
9H, s), 0.892 (9H, s), 1.91 (1H, dq, J =3
.7, 7.0Hz), 1.97 (1H, t, J =2.8Hz), 2.36-
2.40 (2H, m), 3.99-4.05 (2H, m), 5.09 (1H,
dt, J =10.4, 0.9Hz), 5.13 (1H, dt, J =17.1,

0.9 Hz), 5.73 (1H, ddd, J=7.6, 10.1, 17.1 Hz)

MSm/z 382 (M^+), 367 ($M^+ - Me$), 325 ($M^+ - tBu$)

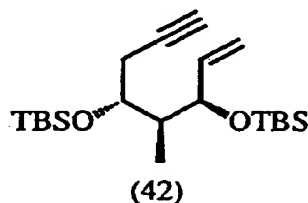
【0105】

【実施例17】

(3R, 4S, 5R) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン (42)

【0106】

【化34】



【0107】

1H NMR (400MHz, $CDCl_3/TMS$) δ :

0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.76 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.889 (9H, s), 0.891 (9H, s), 1.91 (1H, dquin, J=3.7, 7.0 Hz), 1.97 (1H, t, J=2.8 Hz), 2.31-2.43 (2H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 5.10 (1H, dt, J=10.1, 1.5 Hz), 5.13 (1H, dt, J=17.1, 1.5 Hz), 5.74 (1H, ddd, J=7.6, 10.1, 17.1 Hz)

MSm/z 382 (M^+), 367 ($M^+ - Me$), 325 ($M^+ - tBu$)

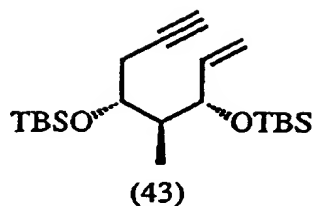
【0108】

【実施例18】

(3S, 4S, 5R) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン (43)

【0109】

【化35】



【0110】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :
 0.01 (3H, s), 0.049 (3H, s), 0.051 (3H, s),
 0.08 (3H, s), 0.89 (18H, s), 0.92 (3H, d, J
 $=7.0\text{ Hz}$), 1.85 (1H, dq, $J=3.7, 6.7\text{ Hz}$),
 1.96 (1H, t, $J=2.8\text{ Hz}$), 2.39 (2H, dd, $J=2.8$
 $, 6.7\text{ Hz}$), 3.88 (1H, ddd, $J=4.0, 6.1, 6.4\text{ Hz}$),
 4.07 (1H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.10 (1H, dt, $J=$
 $10.1, 1.8\text{ Hz}$), 5.14 (1H, dt, $J=18.3, 1.8\text{ Hz}$),
 5.81 (1H, ddd, $J=7.0, 10.4, 17.4\text{ Hz}$)
 $\text{MS m/z } 367 (\text{M}^+ - \text{Me}), 325 (\text{M}^+ - \text{tBu})$

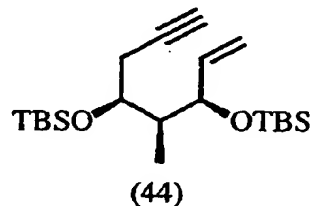
【0111】

【実施例19】

(3R, 4S, 5S) - 3, 5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4
- メチル - 1-オクテン-7-イン (44)

【0112】

【化36】



【0113】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.057 (3H, s), 0.063 (3H, s),
0.11 (3H, s), 0.78 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.86
(9H, s), 0.90 (9H, s), 1.88 (1H, dquin, $J=5$
.5, 6.7 Hz), 1.93 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 2.26 (
1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 16.8$ Hz), 2.39 (1H, d
dd, $J=2.8, 4.0, 16.8$ Hz), 3.97 (1H, dt, $J=$
4.0, 5.5 Hz), 4.12 (1H, ddt, $J=5.2, 6.7, 1$
.2 Hz), 5.09 (1H, dt, $J=10.4, 1.2$ Hz), 5.1
5 (1H, dt, $J=17.1, 1.2$ Hz), 5.75 (1H, ddd, J
 $=6.7, 10.4, 17.4$ Hz)

MSm/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

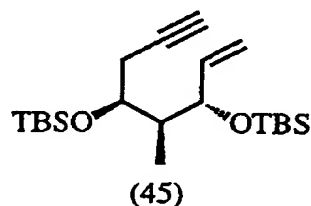
【0114】

【実施例20】

(3S, 4S, 5S)-3, 5-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4
-メチル-1-オクテン-7-イン (45)

【0115】

【化37】



【0116】

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0
.10 (3H, s), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (9
H, s), 0.90 (9H, s), 1.76-1.80 (1H, m), 1.
93 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J=2.7,$
7.0, 16.8 Hz), 2.40 (1H, ddd, $J=2.7, 4.3,$
16.8 Hz), 3.85 (1H, dt, $J=7.0, 4.3$ Hz), 4.

1.1 (1H, ddt, $J=5.8, 7.3, 1.8$ Hz), 5.10 (1H, dt, $J=10.1, 1.8$ Hz), 5.14 (1H, dt, $J=17.4, 1.8$ Hz), 5.84 (1H, ddd, $J=7.3, 10.1, 17.4$ Hz)

MS m/z 382 (M^+), 367 ($M^+ - Me$), 325 ($M^+ - tBu$)

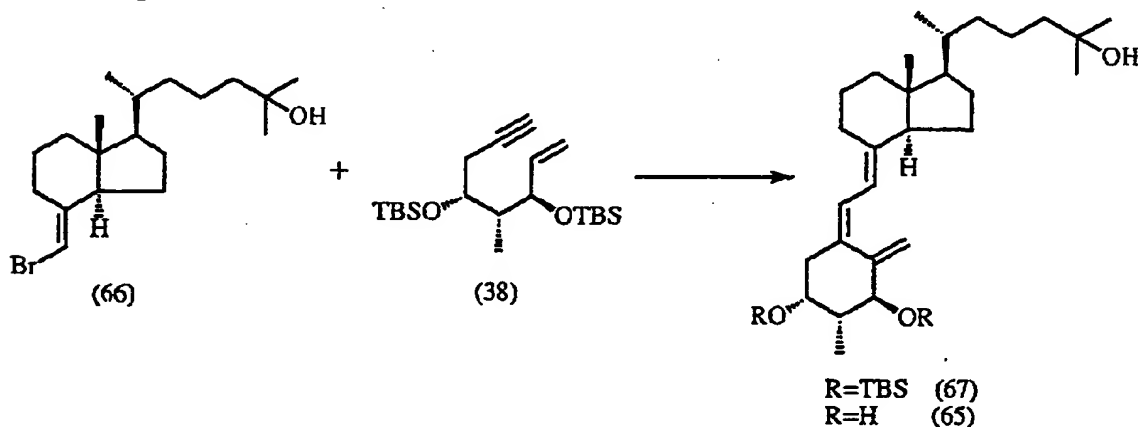
【0117】

【実施例21】

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃ (65) の合成

【0118】

【化38】



【0119】

エキソメチレン化合物 (66) (44 mg) とエン-イン化合物 (38) (61 mg, 1.5 当量) のトルエン溶液 3 ml に $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (13 mg, 0.1 当量)、 PPh_3 (30 mg, 1 当量)、 Et_3N (1.5 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌し、次いで 120℃ で 6 時間反応させた。冷却後、反応液を水に注ぎ、 Et_2O で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (10% $AcOEt$ - ヘキサン) で精製し、化合物 (67) を得た。得られた化合物 (67) をメタノール 3 ml に溶解し、CSA (28 mg, 1 当量) を加え、室温で 16 時間反応させた。反応液を飽和重曹水に注ぎ、 Et_2O

で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (10 g, 50% AcOEt-ヘキサン) で精製し、さらにリサイクル分取HPLC (Lichrosorb RP-18, 70% MeCN/H₂O) で精製し、白色固体 (65) (20 mg, 41%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ:

0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.15 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.22 (6H, s), 2.42 (1H, dd, J=4.9, 14.0 Hz), 2.52 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.82 (1H, dd, J=3.7, 11.9 Hz), 3.99-4.04 (2H, m), 5.02 (1H, t, J=1.8 Hz), 5.37 (1H, t, J=1.8 Hz), 6.03 (1H, d, J=11.6 Hz), 6.35 (1H, d, J=11.6 Hz)

UV (EtOH) λ_{max} 263 nm

MS m/z 430 (M⁺), 412 (M⁺-H₂O)

394 (M⁺-2H₂O), 376 (M⁺-3H₂O)

実施例 21 と同様の反応条件を用いることで、以下の 1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D₃ 誘導体を製造した。

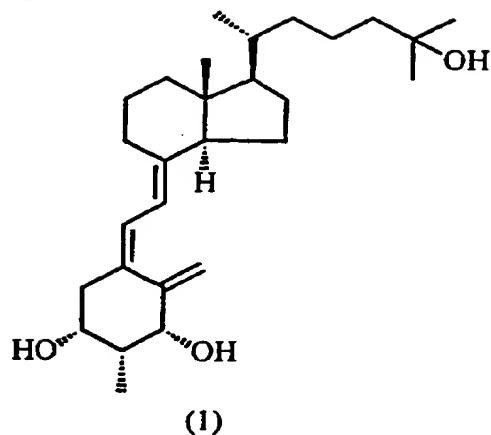
【0120】

〔実施例 22〕

(20R)-1β, 25-ジヒドロキシ-2β-メチル-3β-ビタミン D₃ (1))

【0121】

【化39】



【0122】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.56 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 1.24 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.49 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.57 (1H, dd, $J=3.4, 14.0\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=7.2, 14.0\text{Hz}$), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, bs), 5.01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 264nm

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$)

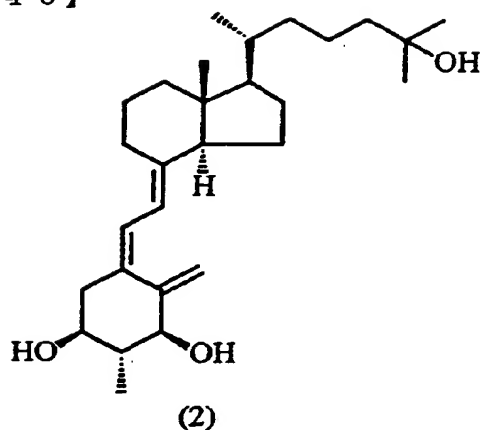
【0123】

【実施例23】

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃ (2)

【0124】

【化40】



【0125】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.34 (1H, dd, $J=6.4, 13.7\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=3.7, 13.7\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=4.0, 12.2\text{Hz}$), 3.65 (1H, quin, $J=6.1\text{Hz}$), 3.90 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 261nm

MSm/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$)

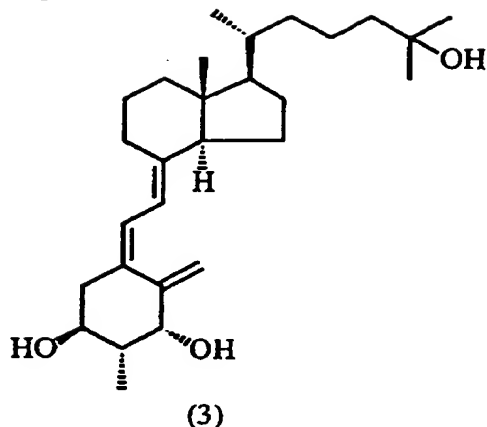
【0126】

【実施例24】

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃ (3)

【0127】

【化41】



【0128】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.24 (1H, dd, $J=8.9, 13.3\text{ Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=4.4, 13.3\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=4.1, 13.1\text{ Hz}$), 3.82 (1H, dq, $J=8.5, 4.3\text{ Hz}$), 4.27 (1H, bs), 5.01 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 265nm

MSm/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$)

【0129】

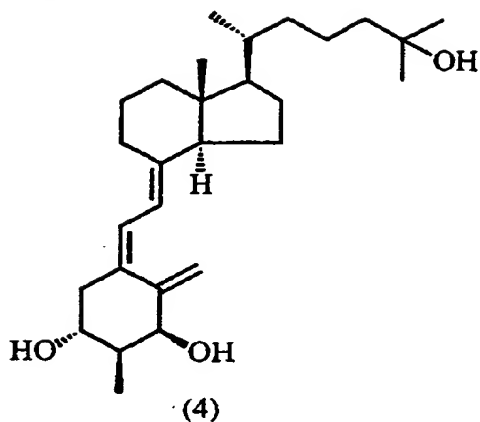
【実施例25】

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃ (

4)

【0130】

【化42】



【0131】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.53 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.23 (1H, dd, $J=7.6, 13.4\text{ Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=4.0, 13.4\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=4.0, 12.5\text{ Hz}$), 3.84 (1H, bs), 4.30 (1H, bs), 5.01 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 265nm

MSm/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$)

376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O} - \text{Me}$)

【0132】

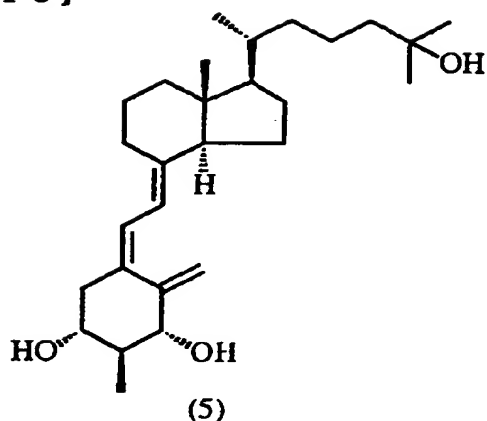
【実施例26】

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃ (

5)

【0133】

【化43】



【0134】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.36 (1H, dd, $J=5.5, 14.1\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.8, 14.1\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=4.3, 12.5\text{Hz}$), 3.72 (1H, bs), 3.97 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 262nm

MSm/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+-3\text{H}_2\text{O}$)

361 ($\text{M}^+-3\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MSm/z 430.3447 calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$ 430.3447

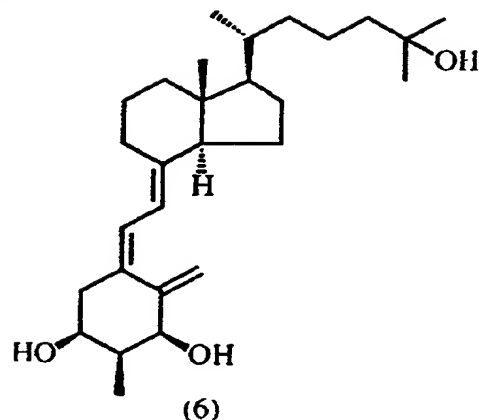
【0135】

【実施例27】

(20R)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃ (6)

【0136】

【化44】



【0137】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 1.24 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.50 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 2.56 (1H, dd, $J=3.7, 14.2\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=3.4, 12.2\text{Hz}$), 3.90-3.93 (1H, m), 4.17 (1H, bs), 4.98 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 265nm

MSm/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$)

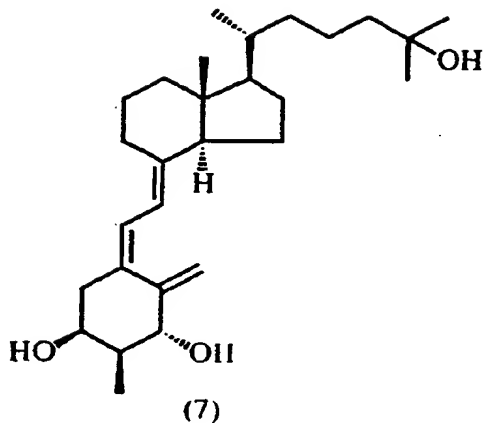
【0138】

【実施例28】

(20R)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃ (7)

【0139】

【化45】



【0140】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 13.7\text{ Hz}$), 2.52 (1H, dd, $J=2.8, 13.7\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=2.4, 12.2\text{ Hz}$), 4.03-4.08 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.35 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

UV (EtOH) λ_{max} 264 nm

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

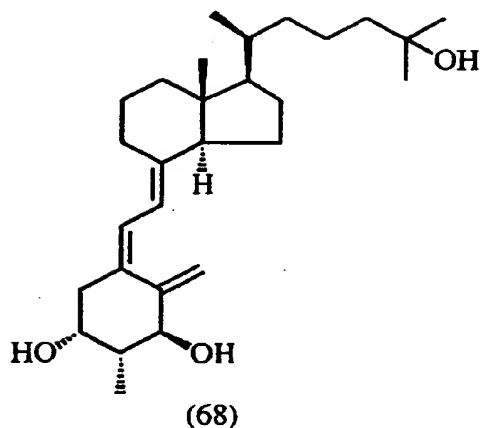
【0141】

[実施例29]

(20S)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃ (68)

【0142】

【化46】



【0143】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O/TMS}$) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.21 (6H, s), 1.17-2.01 (19H, m) 2.42 (1H, dd, $J=13.9, 4.9\text{ Hz}$), 2.52 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=11.9\text{ Hz}, 4.0\text{ Hz}$), 3.99-4.04 (1H+1H, m), 5.02 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.37 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} 263\text{ nm}$

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$: 430.3447

found: 430.3441

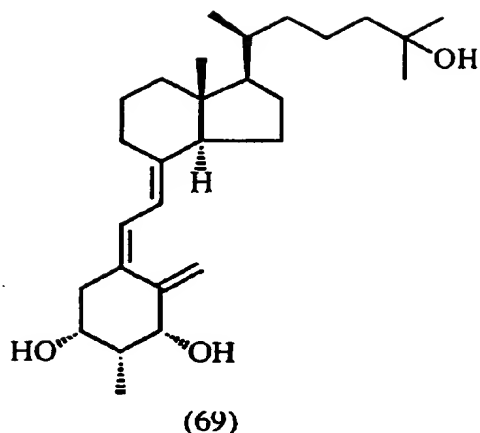
【0144】

【実施例30】

(20S)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃ (69)

【0145】

【化47】



【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 1.23 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.17 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 2.50 (1H, brd, $J=12.5\text{Hz}$), 2.59 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 3.7Hz), 2.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.9Hz), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3446

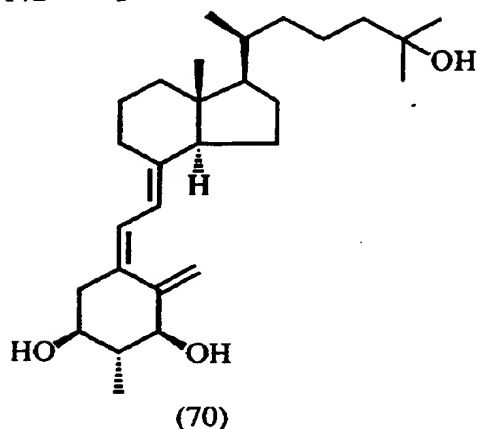
【0147】

【実施例31】

(20S)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃ (70)

【0148】

【化48】



【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 2.12 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 2.34 (1H, dd, $J=14.7\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$), 2.60 (1H, brs), 2.64 (1H, dd, $J=13.4\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}, 3.1\text{Hz}$), 3.65 (1H, m), 3.90 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O} - \text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3447

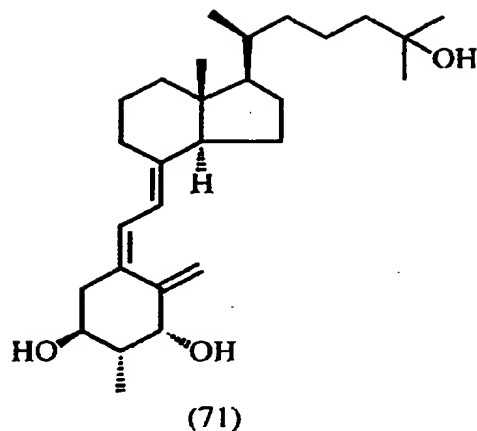
【0150】

【実施例32】

(20S)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃ (71)

【0151】

【化49】



【0152】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.24 (1H, dd, $J=13.4\text{ Hz}$, 8.5 Hz), 2.65 (1H, dd, $J=13.4\text{ Hz}$, 4.3 Hz), 2.82 (1H, dd, $J=12.2\text{ Hz}$, 4.3 Hz), 3.81 (1H, m), 4.27 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.40, (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O} - \text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3446

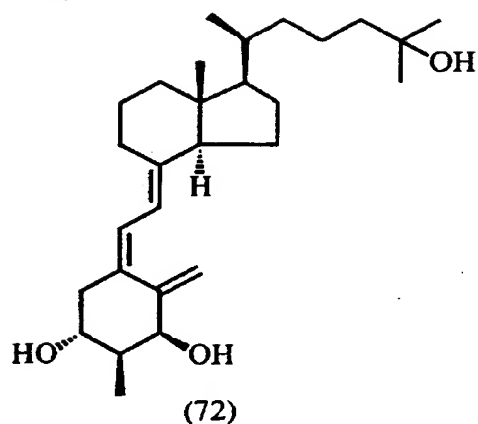
【0153】

【実施例33】

(20S)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃ (72)

【0154】

【化50】



【0155】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O/TMS}$) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.21 (6H, s), 1.12-2.04, (19H, m) 2.23 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 13.4Hz), 2.67 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$, 13.4Hz), 2.83 (1H, m), 3.83 (1H, td, $J=7.9\text{Hz}$, 4.0Hz), 4.29 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.28 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (EtOH) : λ_{max} 266nm

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$: 430.3447

found: 430.3443

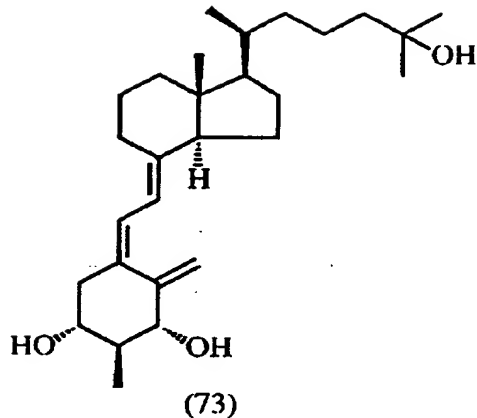
【0156】

【実施例34】

(20S)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃ (73)

【0157】

【化51】



【0158】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 1.83 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.27 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.34 (1H, dd, $J=14.0\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 2.65 (1H, dd, $J=14.0\text{ Hz}$, 7.8 Hz), 2.84 (1H, dd, $J=12.2\text{ Hz}$, 4.3 Hz), 3.72 (1H, m), 3.97 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3445

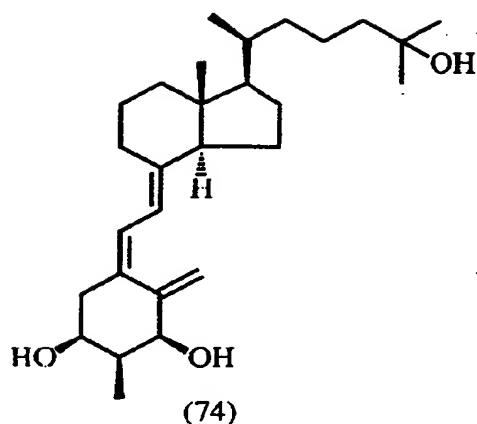
【0159】

【実施例35】

(20S)-1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃ (74)

【0160】

【化52】



【0161】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.21 (6H, s), 1.22 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.09 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.49 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 2.58 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$, 3.7Hz), 2.80 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 2.85 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3447

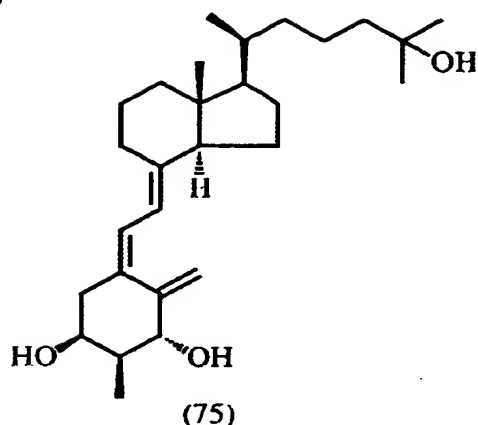
【0162】

【実施例36】

(20S)-1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃ (75)

【0163】

【化53】



【0164】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.21 (6H, s), 1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J=13.7\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.4\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 2.82 (1H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3445

【0165】

【実施例37】

ウシ胸腺 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 レセプター (VDR) に対する
本発明化合物の結合親和性

ヤマサ醤油株式会社製ウシ胸腺ビタミンDレセプターキット1アンプル (約25mg) を0.05Mリン酸0.5Mカリウム緩衝液 (pH7.4) 55mlに

溶解した。被験化合物のエタノール溶液 $50\mu\text{l}$ とレセプター溶液 $500\mu\text{l}$ を室温で1時間ブレインキュベートした後、 $[26, 27\text{-メチル-}^3\text{H}] 1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ 溶液 $50\mu\text{l}$ ($131\text{Ci}/\text{mmol}$ 、 $16,000\text{dpm}$) を最終濃度 0.1nM となるように加えて 4°C で一晩インキュベートした。結合と非結合の $[26, 27\text{-メチル-}^3\text{H}] 1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ は $200\mu\text{l}$ のデキストラン-コーテド-チャコールを加えて遠心分離し、 $500\mu\text{l}$ の上澄みに液体シンチレーションカクテル (ACS-I) 9.5ml を加え、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。

被験化合物の D_3 レセプター (VDR) に対する結合親和性は、 $[26, 27\text{-メチル-}^3\text{H}] 1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ の結合を 50% 阻害する濃度を求め、 $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ を 100 としたときの相対強度比で表した。その結果を、表1に示す。

【0166】

【表1】

化合物	VDR結合親和性	化合物	VDR結合親和性
$1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{VD}_3$	100		
化合物(65)	13	化合物(68)	160
化合物(1)	0.05	化合物(69)	0.03
化合物(2)	0.3	化合物(70)	0.08
化合物(3)	0.8	化合物(71)	7
化合物(4)	400	化合物(72)	1200
化合物(5)	0.05	化合物(73)	0.05
化合物(6)	4	化合物(74)	17
化合物(7)	0.06	化合物(75)	0.03

【0167】

【実施例38】

HL-60細胞の分化誘導作用に対する本発明化合物の効果

HL-60細胞は細胞バンク (ジャパニーズ キャンサー リサーチ リソー

ス バンク、細胞番号：JCB0085) から購入したものを用了。細胞は、継代培養による細胞特性の変化を防ぐため凍結保存ストックとし、実験開始前に解凍して継代培養を始めたものを使用した。実験には継代1ヶ月から半年程度のものを用了。

継代は浮遊培養状態の細胞を遠心回収して、新鮮な培養液に1/100程度 ($1-2 \times 10^{-5}$ cells/ml) の濃度に希釈することで実施した。培養液として10%牛胎児血清を含むRPMI-1640培地を用了。継代培養していた細胞を遠心回収して培養液に 2×10^4 cells/ml に分散させ、24 ウェル培養シャーレに1ml/ウェルで播種した。この系に、本発明化合物のエタノール溶液 ($1 \times 10^{-7} \text{M} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$) をウェルあたり1mlで添加した。コントロールにはエタノールをウェルあたり1mlで添加した。37℃、5%CO₂下で4日間培養した後、細胞遠心回収した。ニトロブルーテトラゾリウム (以下NBT) 還元活性の測定は以下の手順に従って実施した。すなわち、遠心回収した細胞を新鮮な培養液に浮遊させた後、NBT 0.1%、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (以下TPO) 100nMとなるように添加し、37℃で25分間インキュベートした後、サイトスピン標本作製した。風乾後、ケルネヒトロート染色を行い、光学顕微鏡下でNBT還元活性陽性細胞の比率を求めた。結果を表2に示す。

【0168】

【表2】

HL-60 細胞における本発明化合物によるニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 還元活性に及ぼす作用

化合物	濃度 (M)	ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 還元活性, 陽性細胞数 (%)
コントロール		5.8
1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$	10 $^{-9}$	12.1
	10 $^{-8}$	64.4
	10 $^{-7}$	88.6
	10 $^{-6}$	90.0
化合物 (65)	10 $^{-8}$	6.8
	10 $^{-7}$	65.8
	10 $^{-6}$	88.3
化合物 (1)	10 $^{-7}$	4.9
	10 $^{-6}$	90.9
化合物 (2)	10 $^{-8}$	4.5
	10 $^{-7}$	6.1
	10 $^{-6}$	90.0
化合物 (3)	10 $^{-8}$	6.8
	10 $^{-7}$	11.4
	3 x 10 $^{-7}$	80.9
化合物 (4)	10 $^{-10}$	8.1
	10 $^{-9}$	27.9
	10 $^{-8}$	80.0
	10 $^{-7}$	88.7
	10 $^{-6}$	94.5
化合物 (5)	10 $^{-7}$	7.0
	10 $^{-6}$	65.0
化合物 (6)	10 $^{-9}$	5.2
	10 $^{-8}$	17.0
	10 $^{-7}$	71.2
	10 $^{-6}$	82.5
化合物 (7)	10 $^{-7}$	5.2
	10 $^{-6}$	77.1

【0169】

【発明の効果】

本発明により提供される上記式 (I) で表される 1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD $_3$ 誘導体は、その1位、2位、3位、および20位に由来す

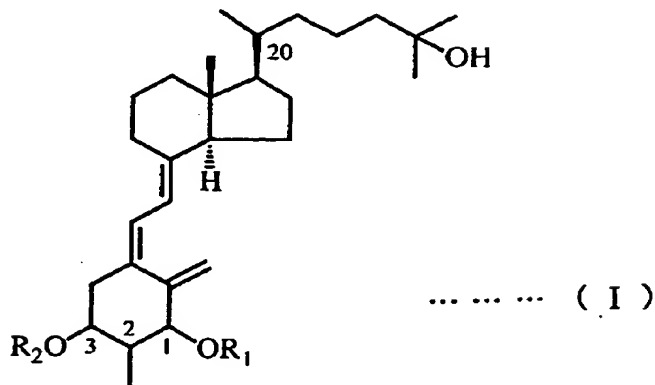
る立体異性体の種類によって、ある異性体はビタミンDレセプターに高親和性でかつビタミンD結合蛋白にも高親和性を示し、またある異性体はビタミンDレセプターに高親和性でかつビタミンD結合蛋白には低親和性を示すなど両蛋白質に対する親和性に差異を示し、それぞれの作用特性に適したビタミンD代謝異常症の治療薬として用いることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 骨粗鬆症の治療薬として有用な、新規1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)



〔式中、R₁およびR₂はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ (C₁~C₇アルキル) シリル基を表す。ここで、1位、2位、および3位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、α配位またはβ配位である。また、20位の不斉炭素についての立体配置は、上記1位、2位、3位についての立体配置とは独立に、R配置またはS配置である。ただし、1位がα配位であり、2位がβ配位であり、3位がβ配位であり、20位がR配置である立体異性体は除く。〕

で表される1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体およびその製造法、ならびにその鍵中間体、さらにはその鍵中間体の製造法。

【選択図】 なし

特平 9-114695

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100077263

【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人
株式会社内

【氏名又は名称】 前田 純博

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
氏 名	帝人株式会社

